



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2012129086/04, 10.07.2012

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
10.07.2012

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 10.07.2012

(45) Опубликовано: 20.10.2013 Бюл. № 29

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Препаративная органическая химия/ перевод с польского Шпанов В.В., Володина В.С.-М.: Под ред. Н.С. Вульфсона. Государственное научно-техническое издательство химической литературы, 1959, с.517-518. Iqbal Z. et al. "Different practical approaches to synthesise paracetamol from indigenous sources" PAKISTAN JOURNAL OF SCIENCE 2003, vol.55, no.1-2, p.29-33. SU 536167 A1, 25.11.1976. CN 1569819 A, 26.01.2005.

Адрес для переписки:

620002, г.Екатеринбург, ул. Мира, 19, УрФУ,
ЦИС, Т.В. Маркс

(72) Автор(ы):

Азев Юрий Алексеевич (RU),
Чарушников Кирилл Александрович (RU),
Гибор Алексей Михайлович (RU),
Мокрушин Владимир Степанович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

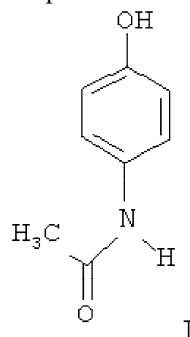
Федеральное государственное автономное
образовательное учреждение высшего
профессионального образования
"Уральский федеральный университет имени
первого Президента России Б.Н. Ельцина"
(RU)

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ п-АЦЕТИЛАМИНОФЕНОЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к способу получения п-ацетиламинофенола (парацетамола) формулы I. Способ заключается в каталитическом восстановлении п-нитрозофенола в этилацетате при перемешивании с катализатором Ni-Ренея при давлении водорода 2-4 атм и при температуре 20-50°C, последующей обработке полученного п-аминофенола уксусным ангидридом и выделении целевого продукта. Технический результат - усовершенствованный

способ получения п-ацетиламинофенола. 2 сх.,
3 пр.





FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(19) **RU** (11) **2 495 865** (13) **C1**

(51) Int. Cl.

C07C 231/10 (2006.01)

C07C 233/25 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2012129086/04, 10.07.2012**

(24) Effective date for property rights:
10.07.2012

Priority:

(22) Date of filing: **10.07.2012**

(45) Date of publication: **20.10.2013 Bull. 29**

Mail address:

**620002, g.Ekaterinburg, ul. Mira, 19, UrFU, TsIS,
T.V. Marks**

(72) Inventor(s):

**Azev Jurij Alekseevich (RU),
Charushnikov Kirill Aleksandrovich (RU),
Gibor Aleksej Mikhajlovich (RU),
Mokrushin Vladimir Stepanovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

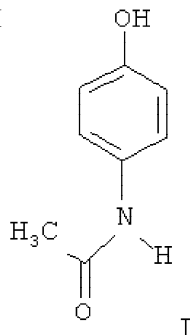
**Federal'noe gosudarstvennoe avtonomnoe
obrazovatel'noe uchrezhdenie vysshego
professional'nogo obrazovanija "Ural'skij
federal'nyj universitet imeni pervogo Prezidenta
Rossii B.N. El'tsina" (RU)**

(54) METHOD OF PRODUCING n-ACETYLAMINOPHENOL

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention relates to a method of producing n-acetylaminophenol (paracetamol) of formula I . The method involves



catalytic reduction of n-nitrosophenol in ethyl acetate while mixing with a Raney-Ni catalyst at hydrogen pressure of 2-4 atm at temperature of 20-50°C, followed by treatment of the obtained n-aminophenol with acetic anhydride and separating the end product.

EFFECT: improved method of producing n-acetylaminophenol.

2 dwg, 3ex

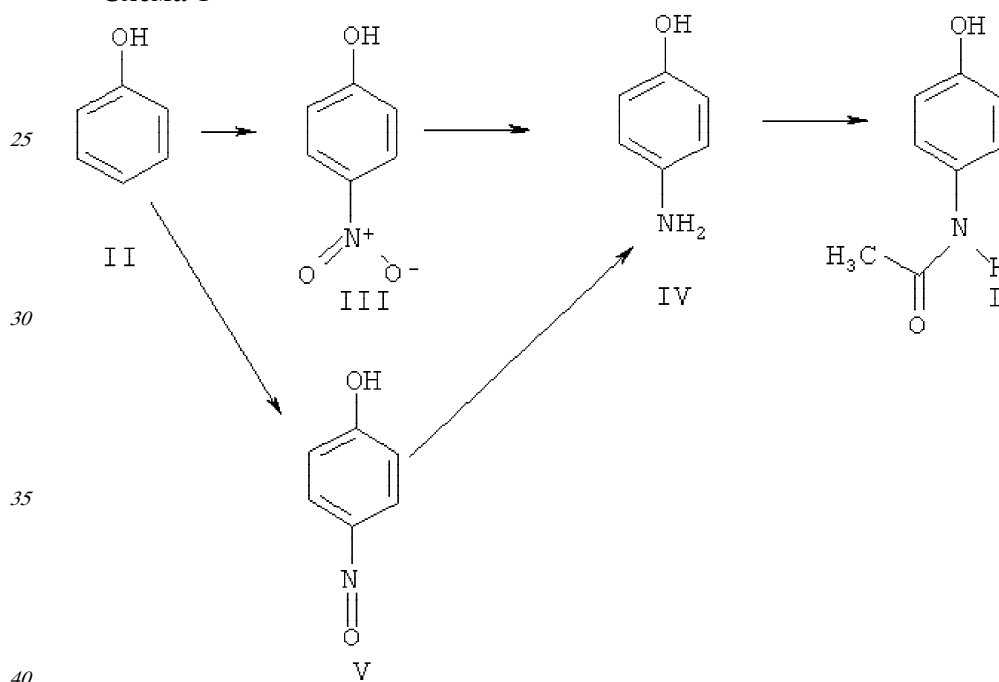
Изобретение относится к области органической химии, а именно к способу получения п-ацетиламинофенола I (парацетамол, панадол), который обладает анальгезирующим действием и является составной частью ряда лекарственных препаратов.

Известны защищенные патентами способы получения п-ацетиламинофенола из различных производных фенола или анилина. Так, при нагревании п-аминофенилацетата в течение 5 часов при температуре 120°C образуется парацетамол с выходом 43% [1]. При нагревании 4-ацеток시아цетофенона в смеси с серой водным аммиаком получен п-ацетиламинофенол с выходом 61% [2]. Одноступенчатое восстановление-ацетилирование п-нитрофенола осуществлено при взаимодействии его с тиацетатом калия в присутствии тритона X-405 [3]. При этом выход п-ацетиламинофенола составляет 80%.

К недостаткам указанных способов следует отнести использование дорогостоящих химических реагентов, низкие выходы целевого продукта, наличие большого количества отходов.

Наиболее близким к заявляемому способу по исходному сырью и его химическим превращениям является синтез п-ацетиламинофенола из п-нитрофенола III по схеме 1 (путь: II→III→IV→I).

Схема 1



Однако существенным недостатком описанных в литературе превращений для получения п-ацетиламинофенола является использование в качестве исходного материала труднодоступного п-нитрофенола III, который получают нитрованием фенола II с выходом менее 30% [4]. Более доступным сырьем для синтеза парацетамола может быть п-нитрозофенол V, который получают нитрозированием фенола II с выходом более 80% [5, 6].

В литературе описаны методики восстановления п-нитрозофенола V до п-аминофенола IV [7], который ацилируется при нагревании в уксусной кислоте до п-ацетиламинофенола I [8]. Однако восстановление нитрозофенола известно только реагентными методами, что сопряжено с необходимостью выделения и очистки промежуточного аминафенола IV и обуславливает появление большого количества

токсичных отходов. Так в работе [7] описано восстановление нитрозофенола V в токе сероводорода с образованием при выделении и очистке п-аминофенола серусодержащих отходов.

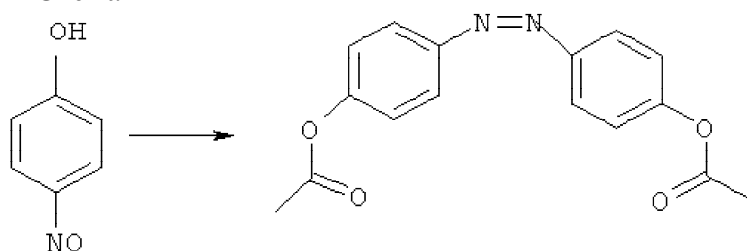
Существенными преимуществами в промышленности перед реагентными имеют каталитические способы восстановления, являющиеся более экономичными и экологичными. В то же время поиск оптимальной каталитической системы для получения заданного продукта является весьма сложной задачей, поскольку тип катализатора, растворитель и другие параметры могут изменить механизм и направление реакции. Кроме того, катализаторы существенно различаются по своей цене и соответственно доступности.

Наиболее широко распространенными, промышленно используемыми и существенно более дешевыми, чем катализаторы платиновой группы, являются катализаторы Ni-Ренея.

Однако в научной и технической литературе отсутствуют сведения о гидрировании нитрозофенола с использованием катализаторов Ni-Ренея.

Экспериментально установлено, что при гидрировании п-нитрозофенола в диоксане при 40-45°C в присутствии уксусного ангидрида над катализатором Ni-Re реакция гидрирования через 2-2,5 часа прекращается, однако в качестве основного продукта из реакционной массы выделено производное диазобензола (схема 2, пример 1).

Схема 2

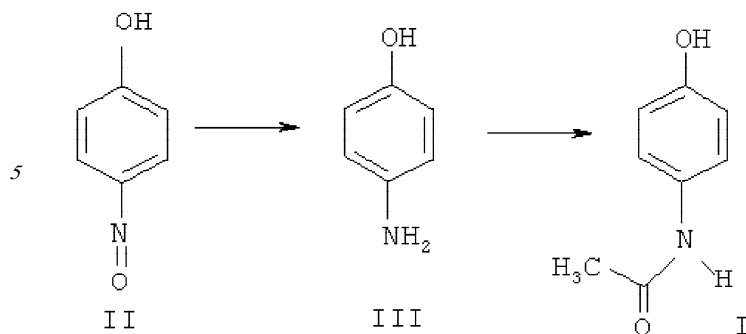


Строение диазобензола подтверждено данными ПМР-спектроскопии и масс-спектрометрии. Так масса соединения, определенная масс-спектрометрически, соответствует расчетной. В ПМР-спектре наблюдаются синглеты протонов метальных групп ацильных фрагментов и дублеты ароматических протонов.

Таким образом, разработка практически реализуемого способа получения парацетамола гидрированием нитрозофенола с использованием катализатора Ni-Ренея является сложной задачей со многими неизвестными параметрами (растворитель, температура реакции) и далеко неочевидными перспективами ее решения.

В связи с этим задачей настоящего изобретения являлась разработка новой каталитической системы (катализатор-растворитель), поиск оптимальных условий гидрирования п-нитрозофенола для получения п-ацетиламинофенола 1.

Поставленная задача решается описываемым способом получения п-ацетиламинофенола I, который заключается в том, что п-нитрозофенол II перемешивают при температуре 60-70°C в растворе этилацетата в присутствии Ni-Ренея при давлении водорода 2.0-4.0 атм в течение 0.5-2 часов с последующим ацилированием образующегося п-аминофенола в реакторе для гидрирования.



Окончание реакции восстановления (полноту превращения исходного нитрозофенола) определяют по реакции Либермана [9] на отсутствие в реакционной смеси соединения, содержащего нитрозогруппу (пример 2).

15 Целевой продукт - п-ацетиламинофенол I выделяют известными методами, в том числе фильтрацией от катализатора, отгонкой под вакуумом растворителя, обработкой остатка водой и фильтрованием.

Идентичность образцов целевого продукта, полученного предлагаемым способом и ацилированием заведомого п-аминофенола, подтверждена совпадением температуры

20 плавления соответствующих образцов и отсутствием температурной депрессии, для пробы смешения. ПМР-спектры сравниваемых образцов полностью идентичны.

Величина избытка используемого для ацетилирования образующегося

25 аминофенола уксусного ангидрида определялась экспериментально. Для полного эффективного связывания образующегося аминофенола достаточно добавления 2-кратного избытка уксусного ангидрида по отношению к исходному нитрозофенолу (один моль расходуется на связывание выделяющейся при восстановлении воды, а второй - для ацилирования образующегося аминофенола).

Экспериментально установлено, что для полного превращения п-нитрозофенола в

30 п-аминофенол при температуре 60-70°C достаточно 1.5-2-часового перемешивания реакционной массы.

Описываемый способ получения парацетамола по сравнению с известными имеет следующие преимущества:

35 1. Для реализации каталитического способа получения п-ацетиламинофенола не требуются химические реагенты-восстановители, и соответствующие меры по очистке продуктов и утилизации отходов.

2. Предлагаемый способ предполагает использовать дешевый, промышленно доступный катализатор Ni-Ренея.

40 3. Применяемый для реакции гидрирования растворитель - этилацетат может быть легко регенерирован и многократно использован.

4. Заявляемый каталитический способ получения п-ацетиламинофенола позволяет осуществить в одном реакторе процессы гидрирования нитрозофенола и

45 ацетилирование промежуточно образующегося п-аминофенола без его выделения.

5. Внедрение однореакторного процесса гидрирования-ацетилирования позволяет исключить стадии выделения и очистки промежуточного п-аминофенола, связанные с необходимостью очистки сточных вод, что уменьшает расход реагентов и существенно упрощает технологическую схему.

50 6. Предлагаемая методика контроля протекания реакции гидрирования позволяет точно определять окончание восстановления по чувствительной и простой аналитической реакции на нитрозогруппу, что исключает перерасход электроэнергии и положительно влияет на качество целевого продукта.

Пример 1. Гидрирование п-нитрозофенола на Ni-Re в диоксане.

0.8 г п-нитрозофенола, 0.8 г пасты Ni-Re, промытой диоксаном и отжатой на фильтре Ni-Re, 50 мл диоксана, 3,5 мл уксусного ангидрида и 1 мл триэтиламина перемешивали в стальном реакторе при 45-45°C под давлением водорода 2.5-3.0 атм. Методом тонкослойной хроматографии было установлено, что полное превращение исходного происходит по истечении 2-х часов. Катализатор отфильтровывали. Растворитель отгоняли в вакууме до вязкого осадка. К остатку добавляли 3-5 мл ледяной воды и перемешивали в течение 1 часа. Образовавшийся осадок желтого цвета отфильтровывали. Полученный осадок перемешивали в 5 мл горячего (65-70°C) этанола и отфильтровывали. Получили 0.42 г желтого осадка с т.пл. 185-187°C. Масс-спектр: m/z 298 (30%). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 2.33 (с, 6H, 2×COCH₃), 7.33 (д, 4H, J=8.6 Гц), 7.94 (д, 4H, J - 8.6 Гц).

Пример 2. Определение нитрозофенола в реакционной массе (реакция Либермана).

На часовое стекло пипеткой наносят 2 капли 20%-ного раствора резорцина в этаноле и 2 капли концентрированной серной кислоты. После перемешивания компонентов добавляют 1 каплю исследуемого раствора. Если в течение 1 минуты появляется буро-фиолетовое окрашивание, переходящее в красно-малиновое, это подтверждает наличие в испытуемом растворе нитрозопроизводного. Отсутствие окрашивания указывает на отсутствие в растворе нитрозопроизводного.

Пример 3. Получение п-ацетиламинофенола в соответствии с оптимальными условиями описываемого способа.

В металлический реактор емкостью 1 л, снабженный перемешивающим устройством, гильзой для термометра, манометром, газоподводящими трубками и рубашкой, подключенной к водяному термостату для нагрева и охлаждения реакционной массы, загружают 2.0 г (16.2 ммоль) п-нитрозофенола в 100 мл этилацетата, 0.2 г Ni-Ренея. Реакционную смесь перемешивают под давлением водорода 2.0-4.0 атм при температуре 60-70°C в течение 0.5-2.0 часов. При отрицательной реакции отобранной пробы на наличие в смеси нитрозофенола (реакция Либермана на нитрозогруппу) в реакционную массу добавляют 3.3 г (32.4 ммоль) уксусного ангидрида и перемешивают еще 15 минут. Реакционную массу фильтруют от катализатора, растворитель отгоняют под вакуумом. Остаток разбавляют 10-15 мл холодной воды, охлаждают до 5-10°C и перемешивают при этой температуре 0.5-1.0 час. Выпавший осадок парацетамола отфильтровывают, промывают 10-15 мл ледяной воды.

После высушивания получают 2.00 г (82% от теории). Т.пл. 169-171°C (Т.пл. лит. 170-172°C). Спектр ЯМР ¹H, δ, м.д.: 1.98 (с, 3H, CH₃), 6.62 (д, 2H, J=4.5 Гц), 7.30 (д, 2H, J=4.5 Гц), 8.86 (с, 1H, NH), 9.47 (с, 1H, OH).

Для получения фармакопейного парацетамола перекристаллизовывают полученный продукт из 18-20 мл дистиллированной воды с добавлением 0.1 г активированного угля. Получают 1.60 г (67%) парацетамола, соответствующего требованиям Государственной фармакопеи. В случае отрицательного анализа кристаллов на цветность, проводят дополнительную кристаллизацию с добавлением гидросульфита натрия для осветления из расчета 0.01 г на 1 г парацетамола.

Предлагаемый новый эффективный, экологичный способ позволяет синтезировать на предприятиях химико-фармацевтической промышленности субстанцию п-ацетиламинофенола для получения лекарственных препаратов.

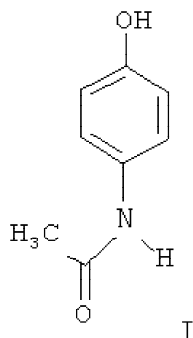
Источники информации

1. Патент US 5221769 (1993) (A1).

2. Патент US 5932075 (1999) (A1).
3. Патент US 2004/138509 (2004) (A1).
4. А.М.Беркенгейм. Практикум по синтетическим лекарствам и душистым
веществам и фотореактивам. Москва-Ленинград, 1942, стр.82-83.
5. 5. Препаративная органическая химия. М., Госхимиздат, 1959, стр.235.
6. С.С.Гитис, А.И.Глаз, А.В.Иванов. Практикум по органической химии. Москва.
Высшая школа. 1991, стр.120.
7. Препаративная органическая химия. М., Госхимиздат, 1959, стр.517.
10 8. М.М.Кацнельсон, Приготовление синтетических фармацевтических препаратов.
Издание 2. Под редакцией А.Е.Чичибабина. Гостехиздательство. М., 1923, стр.44.
9. Химическая энциклопедия. Научное издательство «Большая Российская
энциклопедия». Москва, 1992 г. Том 3, стр.275 (542).

Формула изобретения

Способ получения п-ацетиламинофенола формулы I



путем восстановления п-нитрозофенола, последующим ацилированием
образующегося п-аминофенола и выделением целевого продукта, отличающийся тем,
30 что для упрощения технологии, процесс восстановления ведут в присутствии
катализатора Ni-Ренея при давлении водорода 2,0-4,0 атм при температуре 60-70°C.